Einfluss synogener und allogener Antigene auf die Regeneration von Rattenlebern.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von:
Hasso Dorn
aus Viechtach (Bayer. Wald)
Bonn 1980

Einfluss synogener und allogener Antigene auf die Regeneration von Rattenlebern.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Bonn

vorgelegt von:
Hasso Dorn
aus Viechtach (Bayer. Wald)
Bonn 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Lie

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. K. Olek

Tag der mündlichen Prüfung: 5.6.1980

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Stelzner

Druck: Universitätsdruckerei Konstanz

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0029

Inhaltsverzeichnis.

1. Einleitung 4

1.1. Autoimmunität 4

1.2. Enhancement 8

2. Material und Methodik 12

3. Ergebnisse 14

4. Diskussion 36

5. Zusammenfassung 39

6. Literatur 41

1. Einleitung

1.1 Autoimmunität

Unter dem Begriff Autoimmunität versteht man, dass eine Immunität gegen autologes Material besteht, d.h. die normalerweise vorhandene, während der Fetalzeit erworbene Immuntoleranz durchbrochen wird (Schumacher 1975). Der Pathomechanismus von Autoimmunreaktionen kann auf der Wirkung zirkulierender Faktoren, und zwar in Form inhibierender, immunkomplexbildender, agglutinierender und cytotoxischer Autoantikörper sowie auf zellspezifischen Antikörpern ohne direkten cytotoxischen Effekt, beruhen. Schliesslich basiert eine Reihe pathogener Autoimmunreaktionen auf der Wirkung immunkompetenter Zellen, im wesentlichem Lymphocyten.
Die Entwicklung einer Autoimmunität bedarf eines bestimmten Anstosses, der einerseits durch den immunologisch aktiven Apparat (Burnet 1956), andererseits durch das autologe Material erfolgen kann. Hierbei würde ein primär schädigender Einfluss über die Entwicklung alterierten autologen Materials zu einem Toleranzbruch gegenüber organeigenen Proteinen führen (Steffen 1956). Das autologe Material besässe dann Antigencharakter. Die Folge wäre, dass sich Autoantigenisierung und Autoimmunisierung aus sich selbst heraus entwickeln und somit eine Autonomisierung hervorrufen würden, ein Vorgang, der auch als "self-perpetuation" bezeichnet wird. Erkrankungen, bei denen eine pathogene Bedeutung der im Sinne einer Autoimmunopathie reagierenden Substanzen nachgewiesen werden kann, bezeichnet man als Autoaggressionskrankheiten. Ihr Charakteristikum ist der chronisch-intermittierende Verlauf infolge der "self-perpetuation". Autoaggressionskrankheiten müssen folgende Kriterien erfüllen: das Autoantigen muss bekannt sein, Autoantikörper bezw. Autoimmunzellen gegen die organspezifischen Antigen müssen nachweisbar sein, die gewebeschädigenden Eigenschaften der Autoimmunmechanismen müssen nachweisbar sein (Witebsky 1957).
Autoimmunmechanismen werden auch bei der chronisch aggressiven Hepatitis angenommen (Meyer zum Büschenfelde, Schumacher 1968).

So finden sich als Hinweis auf eine Störung der Immunreaktion histologische und immunologische Kriterien.

Histologische Kriterien: Die CAH ist histologisch gekennzeichnet durch eine portale und periportale, dichte Infiltration mit Lymphozyten, Histiozyten, basophilen mononukleären Zellen, Plasmazellen und Granulozyten. Es kann zur Ausbildung von Lymphfollikeln kommen (Kosoka, Otha 1967, Popper und Schaffner 1970). Infolge Durchbruchs dieses Granulationsgewebes durch die Grenzlamelle in das Leberparenchym mit Abschnürung von Hepathozyten entsteht das Bild der Piecemeal-Nekrosen (Popper, Orr1970). Im Bereich der Piecemeal-Nekrosen kommt es zu eingem Kontakt zwischen mononukleären Zellen und Hepathozyten (Popper et al.1965). Die Zellen der Infiltrationsfelder als auch ihre Anordnung in der Leber haben eine grosse Ähnlichkeit mit den während der Abstossungsreaktion von Lebertransplantaten auftretenden Zellen (Kössling 1970).

Da bei diesen Abstossungsreaktionen Immunmechanismen im Vordergrund stehen, wird der histomorphologische Befund bei der CAH als Hinweis auf humorale und zelluläre Immunreaktionen gesehen (Kössling, Meyer zum Büschenfelde 1968).

Immunologische Kriterien: Die immunologischen Kriterien bestehen in der Veränderung der Serumproteine, Nachweis von humoralen und zellgebundenen Immunphänomenen.

Bei der CAH wird eine qualitative und auantitative Veränderung der Immunglobuline beobachtet. Indirekte Hinweise für die Vergrösserung des Synthesepotentials sind eine häufig vergrösserte Milz und eine Plasmazellvermehrung im Knochenmark (Andersen 1964, Hoensch 1974). Die Hypergammaglobulinämie ist durch eine zum Teil exzessive Vermehrung der IgG (Gleichmann und Deicher 1970, Hobbs 1967, Tomasi 1964) bedingt. Eine Erhöhung der IgG-Produktion auf 130 mg/kg die, -dies entspricht dem Sechsfachen der Norm- wird bei der CAH beschrieben (Cohen 1960). Mittels Immunfluoreszens wurden zu 80 % immunglobulinproduzierende Plasmazellen in den periportalen Infiltraten nachgewiesen (Meyer zum Büschenfelde 1968).

Autoantikörper mit fehlender Organ- und Speziespezifität:

Der Nachweis von Autoantikörpern, die mit subzellulären Fraktio-

nen der Leber verschiedener Spezies reagieren, waren lange Zeit der einzige direkte Hinweis, dass autoimmunitäre Mechanismen bei der CAH eine Rolle spielen, Immunserologisch gelingt der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) in etwa 60% der Fälle (Arnold et al.1978), jedoch werden auch Nachweisreaktionen bis zu 90% angegeben (Meyer zum Büschenfelde 1976). Verlaufskontrollen über drei Jahre wiesen eine Konstanz von ANA in etwa 40% der Fälle auf (Meyer zum Büschenfelde 1976). In etwa 80% waren ANA mit Antikörpern gegen glatte Muskulatur vergesellschaftet.
Antikörper gegen glatte Muskulatur liessen sich in Titern grösser 1 : 40 zu circa 15% nachweisen. Niedrigere Titerwerte sind ohne Bedeutung, da solche in diesen Bereichen auch bei gesunden Personen zu 10% nachgewiesen werden (Meyer zum Büschenfelde 1974). Antikörper gegen Mitochondrien werden zu etwa 35 % nachgewiesen. Der Nachweis von antiducturlären Antikörpern gelang zu 66% mit heterologem Lebergewebe von an CAH erkrankten Patienten unter Verwendung boviner Leber (Diederichsen 1969).
Autoantikörper mit Organspezifität: 1960 wurde erstmalig über organspezifische Autoagglutinine bei Lebererkrankungen berichtet (Hunter 1960). 1966 gelang es, leberspezifische Autoantikörper nachzuweisen (Meyer zum Büschenfelde, Schrank 1966). Dieser Autoantikörper, der sogenannte Lebermembranautoantikörper richtet sich gegen ein speziesunspezifisches Antigen der hepatozellulären Membran (Arnold, Hopf, Meyer zum Büschenfelde 1975). Immunhistologisch kann dieser Antikörper an isolierten Hepatozyten als in vivo fixiertes Immunglobulin nachgewiesen werden und zwar zu 20% bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis (Smith und Williams 1971). Tierexperimentelle Untersuchungen bestätigten den Nachweis mebranfixierten Antigammaglobulins (IgG) an isolierten Hepazyten bei Kaninchen mit dem morphologischen Befund der CAH (Arnold 1975).
Zelluläre Immunreaktionen: Die Assoziation einer CAH mit einer Agammaglobulinämie und die Äquivalenz des morphohistologischen Bildes von Lebertransplantaten und der CAH wiesen auf zelluläre Immunmechanismen bei der CAH hin (Good 1960,1962,Starzl 1965, 1973). Eine gesteigerte Blastzellentransformation zeigten Patienten mit CAH unter Verwendung von autologem Leberhomogenat im

Lymphozytentransformationstest (Bacon 1972). Diese Ergebnisse liessen sich unter Verwendung von Leberantigenen nicht bestätigen (Schlaak 1971). Untersuchungen mit dem Einphasen-bezw.Zweiphasenleukozytenmigrationsinhibitionstest (Soeborg und Bendixen 1967, Sodomann 1971) unter Verwendung eines Lebermembranlipoproteis erbrachten identische Ergebnisse (Miller 1972, Meyer zum Büschenfelde 1972,1974). Unbehandelte Patienten mit CAH zeigten in 70-92% der Fälle eine Hemmung der Migration gegenüber diesem Antigen (Hopf,Meyer zum Büschenfelde 1970).

Die zusammenfassende Betrachtung der immunologischen Befunde bei der HBSAG-negativen CAH bestätigt das Vorliegen von Autoimmunmechanismen bei dieser Erkrankung. Humorale Autoimmunphänomene finden sich in Form antinukleärer Antikörper bis 90%, antimitochondraler Antikörper bis 35% und Antikörper gegen glatte Muskulatur bis ca. 15% (Meyer zum Büschenfelde 1976).

Ein leberspezifischer Autoantikörper, der sich gegen ein hepatozelluäres Antigen richtet, wurde nachgewiesen (Hopf und Meyer zum Büschenfelde 1975) und in vivo und vitro durch ein lineares Membranfluoreszenzmuster objektiviert (Hopf und Meyer zum Büschenfelde 1976).

Experimentell konnte an Kaninchen durch Langzeitimmunisierung mit heterologem, humanem, leberspezifischem Protein in kompletttem Freud-Adjuvans eine CAH mit Zeichen der "self-perpetuation" induziert werden (Kössling, Meyer zum Büschenfelde 1968). Zelluläre Immunreaktionen gegenüber homologen Äquivalentproteinen aus Leberzellmembranen (Meyer zum Büschenfelde und Hopf 1974) sowie auf isolierte Hepatozyten membranfixiertes IgG (Hopf 1974) der so erkrankten Tiere wiesen darauf hin, dass pathogenetisch eine der menschlichen CAH ähnliche Lebererkrankung vorliegt. Die von Witesbsky geforderten Kriterien für eine Autoaggressionskrankheit lassen sich somit erfüllen.

1.2 Enhancement

Grundlegende Erkenntnisse zum Phänomen des Enhancements gehen auf Untersuchungsergebnisse zurück, bei denen Tumortransplantate nach Vorbehandlung der Empfänger mit abgetötetem gleichen Tumorgewebe ein beschleunigtes Wachstum aufwiesen (Casey 1934). Parallel hierzu liess sich eine Verlängerung der Überlebenszeit von Allotransplantaten beobachten wenn der Empfänger mit spenderspezifischem Gewebe vorbehandelt wurde (Kaliss 1953). Bei allogenen Nierentransplantationen liessen sich nach Vorbehandlung mit Spenderblut bezw. kultivierten Spenderlymphozyten, die 10 und 5 Tage vor der Transplantation gegeben wurden, an Hunden Überlebenszeiten bis zu 29 Tagen erreichen (Haslasz und Orloff 1964). Nach Vorbehandlung mit Milzzellenextrakten 21 Tage vor Operation überlebten die Hunde bis zu 87 Tagen (Zimmermann 1968). Verlängerung der Überlebenszeiten von Allotransplantaten an Ratten nach alleiniger Gabe von Antigenen werden von verschiedenen Autoren beschrieben (Stuart 1968, Zimmermann 1971, Fabre 1972, Wilson 1971). Voraussetzung für das Entstehen eines Enhancements ist das Vorhandensein allogener Antikörper im Empfängerserum. Diese Antikörper scheinen die Funktionen eines Antigen-Antikörper Komplexes oder eines Anti I a - Antikörpers zu besitzen. Sie scheinen die zytotoxische Effektzellfunktion der Empfängerlymphozyten zu blockieren und damit eine Abstossung eines Transplantates zu verhindern(Arnoux, Pichelmayr 1977).
Die Induktion der Antikörper ist möglich durch Injektion von Antikörpern, die gegen die Gewerbsantigene des Allotransplantats gerichtet sind (Kaliss 1953)
-actives Enhancement, durch Injektion von Zellen oder Zellextrakten, die die gleiche Incompatibilitätsantigene tragen wie das nachfolgende Allotransplantat (Snell 1952)
-passives Enhancement oder durch die Vorbehandlung des Empfängers mit Antikörperns des Allotransplantats (Stuart 1968).

Der Mechanismus des Enhancements ist noch nicht sicher geklärt. Die Immunantwort könnte durch das Enhancement auf drei verschiedenen Ebenen blockiert werden.

1. Durch die afferente Blockade:
   Enhancing-Antikörper könnten die antigenen Determinanten fremder Zellen abdecken und damit eine Erkennung des Antigens verhindern (Uhr und Möller 1968).

2. Durch die efferente Blockade:
   Hierbei schützen humorale Antikörper durch Anlagerung an die Oberfläche von antigentragenden Zellen, den sogenannten "Targetzellen", diese vor der Vernichtung durch sensibilisierte "T-Killer-Lymphozyten". Der erste Nachweis eines efferenten Enhancementmechanismus wurde von Möller erbracht (1963), indem er zwei gleichartige Tumore in dieselbe, nicht sensibilisierte Maus verpflanzte. Zuvor war der eine Tumor in vitro spezifischen Antigenen ausgesetzt worden. Er zeigte vermehrtes Wachstum nach der Verpflanzung, während der andere, nicht vorbehandelte Tumor, abgestossen wurde. Weitere Beobachtungen mit Seren von Tieren und Menschen mit Tumoren zeigten, dass sie einen Faktor enthielten, der in vitro die antitumoröse Aktivität von spezifisch sensibilisierten Lymphozyten hemmte (Hellström und Hellström 1969, Hellström et al.1969, Hellström et al. 1970 a, Hellström et al. 1970 b). Ein Serumfaktor, der die Aktivität sensibilisierter Lymphozyten herabsetzte, wurde auch bei allogenen Nierentransplantationen nachgewiesen (Hellström und Hellström 1972, Amos et al. 1970, Rowley et al.1969 a,b).

3. Durch die zentrale Blockade:
   Hierbei sind zwei verschiedene Mechanismen möglich.
   Die eine Möglichkeit bestände darin, dass Antikörper mit Histokompabilitätsantigenen reagieren. Die Antikörper lagern sich mit ihrem F_C-Stück an die antigenaufnehmenden Makrophagen an. Sie erleichtern dadurch die Aufnahme der Antigene durch die Makrophagen und versetzen diese gleichzeitig in einen Zustand, der es ihnen unmöglich macht, die antigenerkennenden Lymphozyten zu informieren (Cruse et al.1973).
   Die zweite Möglichkeit bestände darin, dass Antikörper mit den Reaktionszonen von Antikörper reagieren, die gegen Histo-

kompabilitätsantigene gerichtet sind und sich auf der Lymphozytenoberfläche befinden.
Rabellino et al. wiesen 1971 nach, dass auf der Lymphozytenoberfläche Ig-G-Globuline lokalisiert sind, die die Bindung von Antigenen unterstützen. Ramseier und Lindemann (1971), Mc.Kearn (1973), Lucas und Enomoto (1973) haben Antigenkörper gegen diese Immunglobuline vom Ig-G-Typ nachweisen können.

Aktives und passives Enhancement bei allogenen Lebertransplantationen wurde bisher bei Hunden (Lie 1976) und an Pavianen durchgeführt (Myburgh 1972).
Mittels aktiven Enhancements, kombiniert mit der Gabe von Antilymphozytenserum konnte bei an Pavianen durchgeführten Leberallotransplantationen Überlebenszeiten von 30,5 $\pm$ 7 Tagen erreicht werden (Myburgh und Smith 1972). Die gleichen Autoren erreichten unter passivem Enhancement mit polyspezifischem cytotoxischem Serum bei allotransplantierten Pavianlebern Überlebenszeiten von 3 Wochen bei 90% der Tiere. Das kombinierte passive-aktive Enhancement führte zu Überlebenszeiten von 2 Monaten bei 60% der Tiere und von 70 Tagen bei 50% der Tiere (Myburgh und Smith 1972). Zirkulierende Alloantikörper waren bei den lange überlebenden Tieren in allen Fällen nachweisbar. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die verlängerte Überlebenszeit auf ein Enhancement zurückzuführen ist (Myburgh und Smith 1972).
Lie konnte bei Allolebertransplantationen an Hunden unter Auslösung eines aktiven Enhancements in Kombination mit Prednisolongaben Überlebensverlängerungen über 7 Jahre erreichen (Lie et al. 1976).
Die Autoren vermuten, dass im Rahmen des aktiven Enhancements Immunglobuline gebildet werden, die in Untergruppen aufgeteilt werden können. Die Gruppe hätte einen zytotoxischen Effekt, die andere Gruppe einen enhancing-Effekt (Lie et al. 1976). Prednisolon könnte die Bildung zytotoxischer und haemagglutinierender Antikörper unterbinden, während die Produktion von Enhancement hervorrufenden Antikörpern nicht beeinträchtigt wäre (Lie 1976).

Fragestellung

Immunologische Aspekte sind sowohl bei der Pathogenese der chronisch aggressiven Hepatitis wie auch bei der Erzeugung eines Transplantatenhancements von Bedeutung. Im ersteren Falle führen autologe Antigene zur Gewebsdestruktion, im letzteren Falle führen allogene Antigene zur Gewebsprotektion. In beiden Fällen laufen humorale und zelluläre Immunreaktionen ab.

Diese Arbeit soll untersuchen, ob und welchen Einflüssen immunologische Manipulationen in Form von synogenen und allogenen Antigengaben auf die Regeneration der Leber bei Ratten haben. Von besonderem Interesse ist, ob allogene Antigengaben über den Enhancementmechanismus eine Regenerationsförderung hervorrufen. In diesem Falle könnten sich therapeutische Konsequenzen für die indirekte Behandlung der C A H mittels Antigengabe ergeben.

2. Material und Methodik

Es wurden 118 männliche Sprague-Dawley-Ratten (SD-Ratten) (NIA-Hann.) und Lewis (L)-Ratten von 200-300g Körpergewicht benutzt. Die Narkose erfolgte durch Inhalierung von Äther.

1. Die Herstellung des hemisolublen Leberantigens erfolgte im Wesentlichen nach der Methode von Brent und Kilshav (Brent und Kilshav 1970) :

5 g Lebergewebe werden durch ein Metallsieb gepresst, 125 ml 0,5 molare PBS(pH 7,4) zugesetzt und das Gemisch bei 5000 g 10 min. lang zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Sediment nochmals mit 25 ml PBS gemischt. 50 ml Aqua bidest werden zugegeben und dann wieder bei 3000g 1o min. lang zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und dem Sediment 35 ml Aqua bidest zugesetzt. Dann folgt die Homogenisierung mit dem Ultra-Turraz-Homogenisator (Scientific Instruments Ltd.) 6 min. lang bei 10 000 U/min. Danach werden 2,6 ml 2molare NaCl-Lösung hinzugefügt und wieder 2 min.lang bei 10 000 U/min. homogenisiert. Anschliessend wird das Homogenat bei 3000g 10 min. lang zentrifugiert.
Das Sediment wird verworfen und der Überstand auf 64 ml mit PBS aufgefüllt. Die pH-Einstellung erfolgt mit 0,1 NaOH-Lösung auf 7,4. Zum Schluss werden noch 15 000 IE Heparin zugesetzt. Das gesamte Verfahren wird bei 0 Grad Celsius im Eisbad durchgeführt. Die Aufbewahrung erfolgt bei -80 Grad Celsius. 1 ml halblösliches Antigen entspricht 390 ml Lebernassgewicht.

Die Versuche wurden in 4 Gruppen vorgenommen:

Gruppe 1: 15 SD-Ratten wurden hepatektomiert. Das Feuchtgewicht des mittleren und des linken lateralen Leberlappens (ELL) und der restlichen Leberlappen (RLL)wurde gemessen. Die beiden Leberlappen wurden bei 60-70 Grad Celsius über 4 Tage, anschliessend bei Raumtemperatur vier und sieben Tage lang getrocknet. Danach wurde das Trockengewicht der ELL und RLL gemessen.

Gruppe 2: Bei 45 SD-Ratten wurde, wie bei Gruppe 1, eine Leberteilresektion (70%) durchgeführt, nach 1,2 und 3 Wochen je 15 Ratten getötet und das Feucht- und Trockengewicht der ELL und RLL gemessen.

Gruppe 3: Bei 30 SD-Ratten wurden 15, 8 und 1 Tag vor der Hepatektomie je 1g/kg Körpergewicht (Lebernassgewicht entsprechend) synogene Leberantigene intraperitoneal appliziert. 1, 2 und 3 Wochen nach der Operation, die wie bei Gruppe 1 vorgenommen wurde, wurden je 10 Ratten getötet und das Feucht- und Trockenlebergewicht wie bei Gruppe 1 bestimmt.

Gruppe 4: Bei 28 SD-Ratten wurden allogene Leberantigene von Lewis-Ratten am 15., 8. und 1.Tag vor der Operation je 1g/kg Körpergewicht (Lebernassgewicht entsprechend) intraperitoneal gegeben. 1, 2 und 3 Wochen nach der Hepatektomie (wie bei Gruppe 1) wurden je 9, 10 und 9 Ratten getötet und das Leberfeucht- und Lebertrockengewicht wie in Gruppe 1 gemessen.

3. Ergebnisse

Gruppe 1:

Die Ergebnisse werden in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Das Körpergewicht der Ratten betrug 247,1g ± 18,2g im Durchschnitt. Das entnommene Lebergewicht mittlerer und linker lateraler Leberlappen (ELL) betrug 4,8g ± 0,6 g, das Gewicht der Restleber betrug 1,9 g ± 0,3 g.
Das Verhältnis von RLL und ELL zur Gesamtleber mit 6,7 g ± 0,6 g als Durchschnittsgewicht betrug 30,1% ± 2,8% bezw. 69,9 % ± 2,8%. Daraus folgt, dass die entnommene Lebermenge (ELL) 70% der gesamten Lebermasse mit einer relativen Standardabweichung von 4 % entspricht. Daher habe ich als 70%ige Hepatektomie bei weiteren Versuchen den mittleren und den linken lateralen Leberlappen entnommen. Das Gewichtsverhältnis der gesamten Leber zum Gesamtkörpergewicht der Ratten betrug 2,7% ± 0,2%.
Das gesamte Trockenlebergewicht entspricht 35,2% ± 0,8 % des feuchten Lebergewichtes. Das gesamte Trockenlebergewicht beträgt nach 4 Tagen 2,4 g ± 0,4 g und nach 7 Tagen 2,3 g ± 0,4 g.
Es ergeben sich somit zwischen 4 und 7 Tagen Trocknung keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,5$). Daher haben wir in weiteren Arbeiten die Leber nur 4 Tage lang getrocknet.

Gruppe 2:

Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 - 8 dargestellt. Das entnommene Feuchtlebergewicht (ELL) der Tiere, die nach 1 Woche getötet wurden, betrug durchschnittlich 5,4 g ± 0,8 g. Von diesem Gewicht her wurde das gesamte Lebergewicht (GLG) mit 7,7 g ± 1,6g berechnet.

In der ersten Woche betrug die RLL 5,7 g ± 0,3 g, das Verhältnis RLL zu GLG 87,7% ± 8,8 %. Während präoperativ GLG zu GKG 2,9 % ± 0,3 % betrug, liegt das Verhältnis RLL zu GKG nach einer Woche bei 2,5 % ± 0, %. Daraus folgt: die RLL war nach einer Woche

kleiner als das präoperative Lebergewicht ($p < 0,05$) ebenso war RLL im Verhältnis zum GKG kleiner ($p < 0,01$).

In der zweiten Woche betrug RLL 5,8 $\pm$ 0,8 g, das Verhältnis RLL zu GLG betrug 82,7 % $\pm$ 15,6 %. Während präoperativ GLG zu GKG 3,3 % $\pm$ 0,5 % betrug, liegt das Verhältnis RLL zu GKG nach zwei Wochen bei 2,6 % $\pm$ 0,4 %. Damit ist RLL im Verhältnis zum jetzigen Körpergewicht kleiner als die präoperativen Verhältnisse ($p < 0,01$), die jetzige Lebergrösse zum präoperativen Lebergewicht vermindert ($p < 0,01$).

Nach drei Wochen betrug die RLL 6,9 g $\pm$ 1,1 g, das Verhältnis RLL zum präoperativen GLG 90,6 % $\pm$ 6,7 % ($p < 0,001$).
Während das präoperative Verhältnis GLG zu GKG 2,9 % $\pm$ 0,3 % betrug, liegt das Verhältnis RLL zu GKG nach drei Wochen bei 2,6 % $\pm$ 3,3 % ($p > 0,05$). Daraus folgt, dass die Leber im Verhältnis zum Körpergewicht fast komplett regeneriert ist, jedoch kleiner ist, als das gesamte präoperative Lbergewebe. Die RLL war im Verhältnis zum Körpergewicht nicht wesentlich kleiner.
Die Tiere sind innerhalb dieser Woche abgemagert , die durchschnittlichen Körpergewichte der Tiere vor und nach der Operation waren signifikant verschieden ($p < 0,05$).
Die Verhältnisse der Tiergewichte vor und nach der Operation waren nach 1 und 2 Wochen signifikant nicht verschieden ($p > 0,7$) bezw. ($p > 0,9$).
Das Verhältnis -trockenes Lebergewebe zu feuchtem Lebergewebe vor und nach der Hepatektomie- wird in den Tabellen 6, 7 und 8 dargestellt. Vor der Hepatektomie betrug das Verhältnis Trockenleber-zu Feuchtlebergewicht 32,4 % $\pm$ 0,6 %, nach einer Woche 31,7 % $\pm$ 5,2 % ($p > 0,60$) (Tab.6), nach zwei Wochen betrug das Verhältnis 32,2 % $\pm$ 1,4 % zu 30,0% $\pm$ 11,4 % ($p > 0,70$) (Tab.7), nach drei Wochen 32,1% $\pm$ 0,8% zu 32,0% $\pm$ 0,8 % ($p > 0,90$) Tab.8). Somit bestehen in den Werten keine signifikanten Unterschiede.

Gruppe 3:

Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 - 11 dargestellt. Die Tiere, die nach einer Woche getötet wurden, besassen ein präoperatives

ELL-Gewicht von 4,6 g $\pm$ 0,3 g. Daraus konnte das GLG mit 6,5 g $\pm$ 0,7 g errechnet werden. Die RLL betrug nach drei Wochen 5,4 g $\pm$ 0,4 g. Das Verhältnis präoperative GLG zu RLL betrug 85,1 % $\pm$ 16,6 %. Während das präoperative GLG zu GKG 3,0 % $\pm$ 0,2 % betrug, liegt das Verhältnis RLL zu GKG jetzt bei 2,5 % $\pm$ 0,2 %. Daraus folgt, dass die regenerierte Leber im Verhältnis zum Körpergewicht ($p < 0,01$) und zum präoperativen Lebergewicht ($P < 0,02$) kleiner ist. Die Unterschiede der Tiergewichte vor und nach der Operation waren nicht signifikant verschieden ($p > 0,60$).

Die Tiere, die zwei Wochen nach der Hepatektomie getötet wurden, hatten ein durchschnittliches ELL-Gewicht von 4,5 g $\pm$ 0,2 g, daraus berechnet sich das GLG von 6,3 g $\pm$ 0,5 g. Die RLL betrug nach 2 Wochen 5,7 $\pm$ 0,2 g. Das Verhältnis der RLL zum präoperativen GLG betrug 91,2 % $\pm$ 14,3 %. Während das Verhältnis von GLG zu GKG 2,9 % $\pm$ 0,3 % betrug, liegt das Verhältnis von RLL zu GKG bei 2,5 % $\pm$ 0,2 %. Somit ist das regenerierte Lebergewebe im Vergleich zum Körpergewicht kleiner ($p < 0,01$), ebenso besteht im Verhältnis RLL zum präoperativen GLG ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$), da der durchschnittliche Gewichtsunterschied der Tiere vor und nach der Operation nicht signifikant ist ($p > 0,60$).

Vor der Operation betrug das ELL-Gewicht der nach drei Wochen getöteten Ratten durchschnittlich 7,0 g $\pm$ 1,6 g. Von diesem Wert her habe ich das GLG von 10,1 g $\pm$ 3,3 g berechnet. Nach 3 Wochen betrug die RLL 8,3 g $\pm$ 0,8 g, das Verhältnis RLL zum präoperativen GLG 78,4 % $\pm$ 6,8 %, Während GLG zu GKG präoperativ 3,1 % $\pm$ 0,2 % betrug, liegt das Verhältnis RLL zu GKG bei 2,7 % $\pm$ 0,4 %, d.h. die RLL ist im Vergleich zum präoperativen Lebergewicht ($p < 0,05$) und zum Korpergewicht kleiner ($p < 0,05$), da der durchschnittliche Gewichtsunterschied der Ratten vor und nach der Operation nicht signifikant ist ($p > 0,60$).

Das Verhaltnis Trockenleber- zu Feuchtlebergewicht vor und nach der Hepatektomie und der Tötung der Ratten betrug

nach einer Woche 34,3 % $\pm$ 1,4 % zu 32,5 % $\pm$ 0,3 % ($p < 0,05$),

nach zwei Wochen 32,1 % $\pm$ 0,8 % zu 32,4 % $\pm$ 0,0 % ($p > 0,20$),

nach drei Wochen 31,6 % $\pm$ 0,8 % zu 32,9 % $\pm$ 1,6 % ($p < 0,20$).

Es besteht somit in den Werten ein signifikanter Unterschied nach 1 und 3 Wochen, kein signifikanter Unterschied nach 2 Wochen.

Gruppe 4:

Das präoperative ELL-Gewicht betrug durchschnittlich 6,7 g $\pm$ 0,8g Das hieraus berechnete GLG betrug 9,4 g $\pm$ 1,4 g. Eine Woche nach Hepatektomie betrug die RLL 8,1 g $\pm$ 1,0 g, das Verhältnis zum präoperativen Lebergewicht betrug 87,2 % $\pm$ 11 %. Während das präoperative Verhältnis von GLG und GKG 2,9 % $\pm$ 0,3 % betrug, liegt das jetzige Verhältnis zwischen RLL und GKG bei 2,5 % $\pm$ 0,2 %. Damit ist die Leberregeneration zu diesem Zeitpunkt nicht komplett, da das Lebergewicht der getöteten Tiere sowohl gegenüber dem präoperativen Lebergewicht ($p < 0,05$), als auch im Verhältnis zum Körpergewicht der Ratten ($p < 0,02$) kleiner ist. Die Durchschnittsgewichte der Ratten vor und nach der Hepatektomie waren nicht signifikant verschieden ($p > 0,40$).

Das präoperative Lebergewicht der nach 2 Wochen getöteten Ratten betrug 6,8 g $\pm$ 1,1 g, das hieraus berechnete GLG betrug 9,7 g $\pm$ 1,1 g. Die RLL betrug 2 Wochen nach der Hepatektomie 8,9 g $\pm$ 2,6g das Verhältnis der RLL zum präoperativen GLG betrug 82,0 % $\pm$ 13,6 %. Während das präoperative Verhältnis von GLG zu GKG 2,9 % $\pm$ 0,3 % betrug, liegt das jetzige Verhältnis zwischen RLL und GKG bei 2,5 % $\pm$ 0,4 %. Die Gewichtsunterschiede der Ratten vor und nach der Operation waren nicht signifikant verschieden ($p > 0,80$). Damit ist die regenerierte Leber sowohl im Hinblick auf das präoperative Gewebe ($p < 0,05$) als auch auf das Körpergewicht der Tiere ($p < 0,05$) vermindert.

Tabelle 1

Gruppe 1 S D -

Ratten Feuchtlebergewichtsverhältnisse (ELL u. RLL

Nr.	Körper-gewicht (g)	ELL (g)	RLL (g)	GLG (g)	ELL / GLG (g)	RLL / GLG (g)	GLG / GKG (g)
1	268	5.705	2.223	7.928	0.7196	0.2803	0.0295
2	260	5.577	2.227	7.804	0.7146	0.2853	0.0300
3	240	4.911	1.822	6.733	0.7293	0.2706	0.0280
4	248	4.207	1.682	5.889	0.7143	0.2856	0.0237
5	238	4.376	1.945	6.321	0.6922	0.3077	0.0265
6	236	4.435	1.706	6.141	0.7221	0.2778	0.0260
7	235	4.547	1.904	6.451	0.7048	0.2951	0.0274
8	220	4.415	1.908	6.323	0.6982	0.3017	0.0287
9	226	4.068	2.189	6.257	0.6501	0.3498	0.0276
10	260	4.829	2.287	7.116	0.6786	0.3213	0.0273
11	243	3.993	1.499	5.492	0.7270	0.2729	0.0226
12	225	4.146	1.697	5.843	0.7095	0.2904	0.0259
13	256	4.619	2.204	6.823	0.6769	0.3230	0.0266
14	278	4.828	2.760	7.588	0.6362	0.3637	0.0272
15	274	5.490	2.130	7.620	0.7304	0.2795	0.0278
$\bar{x}$ =	247,1	4.820	1.869	6.689	0.6991	0.3008	0.0269
s =	18,168	0,557	0,330	0,590	0,0281	0,0077	0,0020

ELL/GLG = 69,91 %

RLL/GLG = 30,08 %

ELL=Entnommener Leberlappen, RLL=Restleberlappen,

GLG=Gesamtlebergewicht

Tabelle 2

Gruppe 1 S D - Ratten Trockenlebergewicht

	GLG (trocken) g 4 Tage			GLG (trocken) 7 Tage		
Nr.	70%	30%	gesamt	70%	30%	gesamt
1	2.055	0.758	2.813	2.014	0.746	2.750
2	1.912	0.726	2.638	1.868	0.717	2.585
3	1.773	0.640	2.413	1.730	0.630	2.360
4	1.485	0.575	2.060	1.454	0.567	2.021
5	1.558	0.655	2.213	1.525	0.648	2.163
6	1.581	0.586	2.167	1.550	0.580	2.130
7	1.583	0.636	2.219	1.557	0.629	2.186
8	1.544	0.617	2.161	1.513	0.612	2.125
9	1.432	0.748	2.280	1.396	0.734	2.131
10	1.724	0.772	2.496	1.691	0.751	2.442
11	1.416	0.499	1.915	1.389	0.495	1.884
12	1.495	0.583	2.078	1.468	0.579	2.047
13	1.677	0.769	2.446	1.653	0.761	2.414
14	1.722	0.948	2.770	1.689	0.938	2.627
15	1.950	0.708	2.658	1.915	0.680	2.595

$\bar{x}$ =2,355 $\bar{x}$ = 2,297

s =0,42 s = 0,42

$p > 0,8$ kein signifikanter Gewichtsunterschied nach 4 und 7 Tagen Trocknung

GLG=Gesamtlebergewicht

Tabelle 3

Gruppe 2 Feuchtlebergewichtsverhältnisse der nach einer Woche getöteten SD- Ratten

Nr.	Körper- gewicht (g)	vor der Operation ELL	GLG	GLG/KG	Körper- gewicht (g)	nach der Operation RLL	RLL/KG	%
K 1	250	6.24591	8.92272	0.03569	255	6.36200	0.02494	71,3
K 2	223	4.56011	6.51444	0.02921	230	6.13000	0.02665	94,1
K 3	242	4.96905	7.09864	0.02933	242	6.16800	0.02546	86,8
K 4	236	4.28300	6.11857	0.02592	237	6.32809	0.02670	103,4
K 5	223	4.53500	6.47857	0.02905	228	5.73320	0.02514	88,5
K 6	245	5.53720	7.91028	0.03228	239	6.13121	0.02565	77,5
K 7	206	3.80235	5.43192	0.02636	206	4.86450	0.02361	89,6
K 8	220	4.06735	5.81050	0.02641	220	5.33065	0.02423	91,7
K 9	223	4.02620	5.75171	0.02579	211	5.23826	0.02482	91,1
K 10	218	4.27932	6.11331	0.02804	214	5.10000	0.02383	83,4
$\bar{x}$ =	260,3	4.62465	6.01205	0.02880	266,2	5.73799	0.02520	87,7
s =	13,5	0.7600	0.74880	0.00315	22,7	0.33238	0.00105	8,89

RLL (postoperativ) / KG = $p < 0,05$

RLL (postoperativ) / GLG (präoperativ) = $p < 0,01$

KG 1 / KG 2 = $p > 0,70$

ELL - Entnommener Leberlappen

RLL = Restleberlappen

GLG = Gesamtlebergewicht

KG_1 = Körpergewicht d. Tiere vor Op.

KG_2 = Körpergewicht d. Tiere nach Op.

% = RLL nach Op./ GLG vor Op.

Tabelle 4

Gruppe 2 Feuchtlebergewichtsverhältnisse der nach zwei Wochen getöteten SD-Ratten

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	ELL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
K 11	210	4.40072	6.28674	0.02993	201	5.06700	0.02520	80,6
K 12	212	3.99621	5.70887	0.02692	217	4.84400	0.02232	84,9
K 13	236	4.05120	5.78742	0.02452	239	5.92350	0.02478	102,4
K 14	220	6.47200	9.24571	0.04202	230	5.53718	0.02407	59,9
K 15	221	5.03355	7.19078	0.03253	229	6.98800	0.03051	97,2
K 16	220	5.21800	7.45428	0.03388	230	5.51327	0.02397	74,0
K 17	215	5.39600	7.70857	0.03585	218	7.22135	0.03312	93,6
K 18	205	4.48866	6.41237	0.03127	213	6.47500	0.03039	100,9
K 19	224	5.55460	7.93514	0.03542	209	4.96300	0.02374	62,5
K 20	215	5.23495	7.4785	0.03478	212	5.32708	0.02512	71,2
$\bar{x}$ =	217,8	4.98459	6.47997	0.03271	219,8	5.78994	0.02632	82,7
s =	8,59	0.58456	0.76993	0.00494	11,8	0.71414	0.00363	15,6

RLL/KG_2 = $P < 0,01$

RLL/GLG = $p < 0,01$

KG_1/KG_2 = $p > 0,9$

RLL = Restleberlappen, GLG = Gesamtlebergewicht, KG_1 = Körpergewicht d. Tiere vor der Operation, KG_2 = Körpergewicht der Tiere nach der Operation,

% = RLL nach Operation / GLG vor Operation

Tabelle 5

Gruppe 2 Feuchtlebergewichtsverhältnisse der nach drei Wochen getöteten SD-Ratten

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	RLL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
K 21	326	6.52170	9.31671	0.02857	317	7.33732	0.02314	78,8
K 22	268	5.00853	7.15504	0.02669	268	6.87400	0.02564	96,1
K 23	194	3.56960	5.09942	0.02628	190	4.68925	0.02468	92,0
K 24	284	5.79900	8.28428	0.02917	290	7.64300	0.02635	92,3
K 25	230	6.06300	8.66142	0.03765	230	7.79550	0.03389	90,0
K 26	255	4.51940	6.45628	0.02531	245	5.42850	0.02215	84,1
K 27	264	5.47653	7.82361	0.02963	286	7.48500	0.02617	95,7
K 28	264	6.24343	8.91918	0.03378	283	7.68925	0.02717	86,2
K 29	262	5.39631	7.70901	0.02942	284	7.89234	0.02778	102,4
K 30	256	5.07649	7.25212	0.02832	269	6.44351	0.02395	88,9
$\bar{x}$ =	273,8	5.4362	7.6677	0.02948	263,3	6.92777	0.02609	90,6
s =	25,6	0.7748	1.575	0.00396	14,6	1.19435	0.00326	6,7

RLL/GLG = $p < 0,001$

RLL/KG = $p > 0,05$

KG_1/KG_2 = $p < 0,05$

RLL = Restleberlappen, GLG = Gesamtlebergewicht,

KG_1 = Körpergewicht der Tiere vor der Operation,

KG_2 = Körpergewicht der Tiere nach der Operation,

% = RLL nach Operation / GLG vor Operation.

Tabelle 6

Gruppe 2 Trockenlebergewichtsverhältnisse
der nach einer Woche getöteten SD-Ratten

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
6.52170	2.14058	0.32822	4.91578	2.01879	0.41067
5.00853	1.47610	0.31468	5.00437	1.36843	0.27344
3.56960	1.15226	0.32279	4.41962	0.91800	0.20771
5.79900	1.92100	0.33126	6.39773	2.14232	0.33485
6.0630	1.96745	0.32449	6.23418	2.02458	0.32475
4.51940	1.41907	0.31399	3.66030	1.15129	0.31453
5.47653	1.78872	0.32661	6.03152	2.08429	0.34556
6.24343	2.04241	0.32712	6.35608	2.11253	0.33236
5.39631	1.75637	0.32547	6.55068	1.97606	0.30165
5.07649	1.68080	0.33109	5.21300	1.66743	0.31985

$\bar{x}$ = 0.32457 $\bar{x}$ = 0.31653

s = 0.00600 s = 0.0519

$p = > 0,6$ Keine signifikanten Unterschiede
der Trockenlebergewichte

ELL(t)= Trockengewicht d. entnommenen Leberlappens
ELL(f)= Feuchtgewicht d. entnommenen Leberlappens

RLL(t)= Trockengewicht d. regenerierten Leber
RLL(f)= Feuchtgewicht d. regenerierten Leber

Tabelle 7

Gruppe 2 Trockenlebergewichtsverhältnisse
der nach zwei Wochen getöteten SD-Ratten

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
6.24521	1.84585	0.29556	4.84180	1.55954	0.32209
4.56011	1.43302	0.31425	4.58970	1.46120	0.31836
4.96905	1.55045	0.31202	4.51150	1.36735	0.30308
4.28300	1.41760	0.33098	4.81700	1.58278	0.32762
4.53500	1.45755	0.32140	4.30905	1.18600	0.27523
5.53720	1.83114	0.33069	4.64685	1.17399	0.25264
3.80235	1.21420	0.31932	3.31000	1.02680	0.31021
4.06735	1.37891	0.33901	3.92300	1.30972	0.33385
4.02620	1.27036	0.31552	3.62750	1.65703	0.45679
4.27932	1.46950	0.34339	3.64867	1.45746	0.39944

$\bar{x}$ = 0.32221 $\bar{x}$ = 0.29993
s = 0.01418 s = 0.1140

$p = > 0,7$ Keine signifikanten Unterschiede der Trockenlebergewichte.

ELL(t) = Trockengewicht d. entnommenen Leberlappens
ELL(f) = Feuchtgewicht d. entnommenen Leberlappens

RLL(t) = Trockengewicht d. regenerierten Leber
RLL(f) = Feuchtgewicht d. regenerierten Leber

Tabelle 8

Gruppe 2 Trockenlebergewichtsverhältnisse
der nach drei Wochen getöteten SD-Ratten

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
4.40072	1.37840	0.31322	3.76100	1.24340	0.33060
3.99621	1.26739	0.31715	3.35700	1.07930	0.32150
4.05120	1.24730	0.31078	4.42300	1.46945	0.33222
6.47200	2.19283	0.33881	4.12592	1.34636	0.32631
5.03355	1.62952	0.32373	5.69410	1.75767	0.30868
5.21800	1.65600	0.31736	4.11420	1.31896	0.32058
5.39600	1.72420	0.31953	5.73400	1.83059	0.31925
4.48866	1.45252	0.32359	4.91699	1.53470	0.30937
5.55460	1.78452	0.32176	3.55650	1.10030	0.30937
5.23495	1.70023	0.32478	3.88300	1.24642	0.32099

$\bar{x}$ = 0.32107 $\bar{x}$ = 0.32016
s = 0.00775 s = 0.00822

$p = > 0,9$ Keine signifikanten Unterschiede der Trockenlebergewichte.

ELL(t) = Trockengewicht d. entnommenen Leberlappens
ELL(f) = Feuchtgewicht d. entnommenen Leberlappens

RLL(t) = Trockengewicht d. regenerierten Leber
RLL(f) = Feuchtgewicht d. regenerierten Leber

Tabelle 9

Gruppe 3 Feuchtlebergewichtsverhältnisse
mit synogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach einer Woche

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	ELL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
L 1	228	4.87781	6.96830	0.03056	231	5.97085	0.02584	85,7
L 2	226	4.44111	6.34444	0.02807	212	5.29032	0.02495	83,4
L 3	238	5.00155	7.14507	0.03002	199	5.09800	0.02518	71,2
L 4	207	4.15400	5.93428	0.02866	208	4.54106	0.02183	79,5
L 5	-------- tot --------							
L 6	257	5.18674	7.40962	0.02883	248,5	5.89200	0.02371	79,5
L 7	230	4.92725	7.03892	0.03060	203	4.51854	0.02225	64,2
L 8	216	4.81433						
L 9	244	5.13304	7.33291	0.03005	252	6.05000	0.02400	82,5
L 10	220	4.04260	5.77514	0.02625	233	5.70050	0.02446	98,7
L 25	190	3.42000	4.88571	0,02571	203	5.92830	0.02920	121,3
$\bar{x}$ =	225,6	4.57611		0.02875	221,1	5.55888	0.02460	85,11
s =	18,6	0.36207		0.00180	20,4	0.28556	0.00216	16,58

RLL/GLG = $p < 0,02$
RLL/KG_2 = $p < 0,01$
KG_1/KG_2 = $p > 0,60$

ELL=Entnommener Leberlappen, GLG=Gesamtlebergewicht,
KG_1=Körpergewicht der Tiere vor Operation,
KG_2=Körpergewicht der Tiere nach Operation,
% =RLL nach Op./GLG vor Op.

Tabelle 10

Gruppe 3 Feuchtlebergewichtsverhältnisse
mit synogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach zwei Wochen

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	ELL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
L 11	200	3.68003	5.25718	0.02628	212,6	6.23118	0.02930	118,5
L 12	200	4.60738	6.58197	0.03290	205	4.84200	0.02361	73,6
L 13	250	4.99866	7.14094	0.02856	250	5.82152	0.02328	81,5
L 14	220	4.74215	6.77450	0.03079	220	5.57830	0.02535	82,3
L 15	200	3.83375	5.47678	0.02738				
L 16	212	4.47065	6.38664	0.03012	222	5.22200	0.02353	81,8
L 17	254	5.20180	7.43114	0.02925	253	6.24865	0.02469	84,1
L 18	200	4.05624	5.79462	0.02897	210	5.82137	0.02772	100,5
L 19	233	4.00105	5.71578	0.02453	240	6.00656	0.02502	105,0
L 20	235	4.13900	5.91285	0.02516	229	5.52821	0.02414	93,5
$\bar{x}$ =	222,3	4.37308		0.028506	226,8	5.12998	0.02518	91,2
s =	21,4	0.26039		0.00273	17,5	3.43960	0.00204	14,4

RLL/GLG = $p < 0,01$
RLL/GLG = $p < 0,01$
KG_1/KG_2 = $p > 0,60$

ELL=Entnommener Leberlappen, GLG=Gesamtlebergewicht,
KG_1=Körpergewicht der Tiere vor Operation,
KG_2=Körpergewicht der Tiere nach Operation,
% = RLL nach Op./GLG vor Op.

Tabelle 11

Gruppe 3 Feuchtlebergewichtsverhältnisse
mit synogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach drei Wochen

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	ELL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
L 21	217	4.13900	5.91285	0.02724	220	8.04300	0.03655	88,8
L 32	334,5	7.81345	11.16207	0.03336	344	9.91400	0.02881	70,8
L 33	358,5	8.46141	12.08772	0.03371	358	8.56320	0.02391	72,6
L 34	320	7.09217	10.13167	0.03166	304	7.06350	0.02323	69,7
L 35	331,4	6.95000	9.92857	0.02999	301	7.34500	0.02440	74,0
L 36	328	6.34100	9.05857	0.02761	305	7.78046	0.02550	85,9
L 37	334	8.05600	11.50857	0.03445	321	9.37131	0.02919	81,4
L 38	340	7.33731	10.48187	0.03082	324	8.18290	0.02641	78,7
L 39	330	7.35442	10.50631	0.03183	313	8.26700	0.02641	78,7
$\bar{x}$ =	321,5	7.06053	10.086	0.03118	310,0	8.28115	0.02702	78,4
s =	40,6	1.59370	3.252	0.00255	38,78	0.82631	0.00411	6,83

RLL/GLG = $p < 0,05$
RLL/KG = $P < 0,05$
KG_1/KG_2 = $p > 0,60$

RLL = Restleberlappen, ELL - Entnommener Leberlappen,
GLG = Gesamtlebergewicht, KG_1 = Körpergewicht der Tiere vor Operation, KG_2 = Körpergewicht der Tiere nach Operation,
% = RLL nach Operation/GLG vor Operation.

Tabelle 12

Gruppe 3 Trockenlebergewichte
mit synogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach einer Woche

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
4.13900	1.52200	0.36772	6.25525	1.73206	0.27689
7.81345	2.68343	0.34343	8.63747	2.78900	0.32289
8.46141	2.96740	0.35069	7.53220	2.50455	0.33251
7.09217	2.39267	0.33736	6.04713	1.97070	0.32589
6.95000	2.41364	0.34728	5.85482	1.96399	0.33544
6.34100	2.12556	0.33520	6.31161	2.14034	0.33911
8.05600	2.84136	0.35270	8.02000	2.75647	0.34369
7.33731	2.39320	0.32616	7.36675	2.37900	0.32293
7.35442	2.37500	0.32293	7.06577	2.33031	0.32980

$\bar{x}$ = 0.34260 $\bar{x}$ = 0.32546

s = 0.01396 s = 0.01955

$p = < 0,05$

Signifikante Unterschiede der Trockenlebergewichte

ELL(t) = Trockengewicht der entnommenen Leberlappen (70%)
ELL(f) = Feuchtgewicht der entnommenen Leberlappen
RLL(t) = Trockengewicht der regenerierten Leber
RLL(f) = Feuchtgewicht der regenerierten Leber

Tabelle 13

Gruppe 3 Trockenlebergewichte
mit synogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach zwei Wochen

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(f)/RLL(t)
3.68003	1.12653	0.30611	4.55325	1.40299	0.30812
4.60738	1.46270	0.31746	3.50567	1.13135	0.32272
4.99866	1.59730	0.31954	4.37145	1.48000	0.33856
4.74215	1.49007	0.31421	4.09635	1.29125	0.31521
3.83375	1.17880				
4.47065	1.46140	0.32688	3.88851	1.22033	0.31382
5.20180	1.72781	0.33215	4.73500	1.56163	0.32980
4.05624	1.29785	0.31996	4.27600	1.41040	0.32984
4.00105	1.30280	0.32561	4.56010	1.52919	0.33534
4.13900	1.34256	0.32436	4.06542	1.31884	0.32440

$\bar{x}$ = 0.32069 $\bar{x}$ = 0.32420
s = 0.0079 s = 0.01026

$p = > 0,20$

Keine signifikanten Unterschiede
der Trockenlebergewichte.

ELL(t) = Trockengewicht der entnommenen Leberlappen(70%)
ELL(f) = Feuchtgewicht der entnommenen Leberlappen
RLL(t) = Trockengewicht der regenerierten Leber
RLL(f) = Feuchtgewicht der regenerierten Leber.

Tabelle 14

Gruppe 3 Trockenlebergewichte
mit synogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach drei Wochen

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
4.87781	1.51963	0.31153	4.77400	1.54514	0.32365
4.44111	1.35881	0.30596	4.00417	1.34104	0.33491
5.00155	1.56191	0.31228	3.65128	1.11254	0.30469
4.15400	1.27443	0.30679	3.26346	1.04914	0.32148
5.18674	1.67115	0.32219	4.62621	1.52825	0.33034
4.92725	1.53336	0.31119	3.21600	1.05703	0.32867
5.13304	1.64815	0.32108	4.71811	1.70861	0.36213
4.04260	1.30907	0.32381	4.45158	1.46511	0.32912
3.42000	1.11341	0.32555	4.73459		

$\bar{x}$ = 0.31559 $\bar{x}$ = 0.32937
s = 0.00756 s = 0.01607

$p = < 0,20$

Signifikante Unterschiede der Trockenlebergewichte

ELL(t) = Trockengewicht der entnommenen Leberlappen (70%)
ELL(f) = Feuchtgewicht der entommenen Leberlappen
RLL(t) = Trockengewicht der regenerierten Leber
RLL(f) = Feuchtgewicht der regenerierten Leber.

Tabelle 15

Gruppe 4 Feuchtlebergewichtsverhältnisse
mit allogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach einer Woche

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	ELL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
A 1	304	5.65300	8.07571	0.02656	304,8	7.65650	0.02511	94,8
A 2	331,5	7.94037	11.34338	0.03421	tot			
A 3	332,7	6.77156	9.67365	0.02907	300,2	6.13800	0.02046	63,5
A 4	347	7.32530	10.46471	0.03015	350	9.33755	0.02667	89,2
A 5	307,7	6.39726	9.13894	0.02970	314,8	8.02908	0.02550	87,9
A 6	339,9	8.35448	11.93497	0.03511	319	9.17000	0.02874	76,8
A 7	320,9	6.36618	9.09454	0.02834	321,9	8.62400	0.02679	94,8
A 8	322,6	6.17324	8.81891	0.02733	308,1	8.13460	0.02641	92,2
A 9	321,4	6.04300	8.63285	0.02686	337,3	8.56600	0.02539	99,2
A10	321	5.95321	8.50442	0.02649	316,3	7.36399	0.02330	86,7
$\bar{x}$ =	324,9	6.69776		0.029382	319,2	8.11330	0.02537	87,2
s =	13,3	0.80422		0.003049	15,9	0.97008	0.00235	10,95

RLL/GLG = $p < 0,05$
RLL/KG = $p < 0,02$
KG_1/KG_2 = $p > 0,40$

ELL = entnommener Leberlappen
RLL = Restleberlappen
GLG = Gesamtlebergewicht
KG_1 = Körpergewicht der Tiere vor Operation
KG_2 = Körpergewicht der Tiere nach Operation
% = RLL nach Operation / GLG vor Operation

Tabelle 16

Gruppe 4 Feuchtlebergewichtsverhältnisse
mit allogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach zwei Wochen

Nr.	Körper-	vor der Operation			Körper-	nach der Operation		
	gewicht (g)	ELL	GLG	GLG/KG	gewicht (g)	RLL	RLL/KG	%
A 11	328	7.81715	11.16735	0.03404	307,4	7.44528	0.02422	66,7
A 12	338,3	8.04118	11.4874	0.03395	316,9	6.90049	0.02177	60,1
A 13	320,9	6.81500	9.73571	0.03033	331,6	8.38900	0.02529	86,2
A 14	341,6	7.16467	10.23524	0.02996	358	8.44150	0.02357	82,5
A 15	294	4.67300	6.67571	0.02270	269,9	5.81800	0.02155	87,2
A 16	336,2	6.49250	9.27500	0.02758	363	8.66400	0.02386	93,4
A 17	348,2	6.45341	9.21915	0.02647	366,7	8.40600	0.02292	91,2
A 18	362,2	7.46300	10.66142	0.02943	397,2	10.36145	0.02608	97,2
A 19	278,3	5.60510	8.00728	0.02877	284,4	6.87700	0.02418	85,9
A 20	355,5	7.27555	10.39364	0.02923	276,4	9.63374	0.03485	92,7
$\bar{x}$ =	330,5	6.78006		0.029246	327,2	8.09374	0.02482	
s =	26,5	1.05963		0.00333	43,3	1.84992	0.0038	11,93

RLL/GLG = $p < 0,05$
RLL/KG = $p < 0,05$
KG_1/KG_2 = $p > 0,80$

ELL = entnommener Leberlappen
RLL = Restleberlappen
GLG = Gesamtlebergewicht
KG_1 = Körpergewicht der Tiere vor Operation
KG_2 = Körpergewicht der Tiere nach Operation
% = RLL nach Operation / GLG vor Operation

Tabelle 17

Gruppe 4 Trockenlebergewichte
mit allogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach einer Woche

ELL(f)	ELL(t)	ELL(f)/ELL(t)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
7.81715	2.65351	0.33944	5.93900	2.06592	0.34785
8.04118	2.78720	0.34661	5.56578	1.76377	0.31689
6.81500	1.38003	0.34923	6.65900	2.26520	0.34017
7.16467	2.37435	0.33139	6.91530	2.28892	0.33099
4.67300	1.54794	0.33125	4.46491	1.35412	0.30328
6.49250	2.10137	0.32366	7.16846	2.39648	0.33430
6.45341	2.15101	0.33331	7.19385	2.33233	0.32421
7.46300	2.46859	0.33077	8.59013	2.80555	0.32660
5.60510	1.86648	0.33299	5.63096	1.81757	0.32269
7.27555	2.39543	0.32924	7.94668	2.60798	0.32818

$\bar{x}$ = 0.33478 $\bar{x}$ = 0.32751
s = 0.007956 s = 0.012324

$p = > 0,50$

Keine signifikanten Unterschiede
der Trockenlebergewichte

ELL(f) = Feuchtgewicht des entnommenen Leberlappens
ELL(t) = Trockengewicht des entnommenen Leberlappens
RLL(f) = Feuchtgewicht der regenerierten Leber
RLL(t) = Trockengewicht der regenerierten Leber

Tabelle 18

Gruppe 4 Trockenlebergewichte
mit allogenen Antigenen
vorbehandelter SD-Ratten nach zwei Wochen

ELL(f)	ELL(t)	ELL(t)/ELL(f)	RLL(f)	RLL(t)	RLL(t)/RLL(f)
5.65300	1.77250	0.31355	6.02650	1.83132	0.30387
7.94037	2.66099	0.33512			
6.77156	2.28342	0.33720	5.28630	1.81400	0.34315
7.32530	2.37284	0.32392	8.20335	2.68577	0.32739
6.39726	2.14269	0.33493	6.48157	2.10078	0.32411
8.35448	2.78763	0.33366	7.89500	2.44488	0.30967
6.36618	2.08115	0.32690	7.41299	2.44020	0.32917
6.17324	2.01469	0.32635	6.85800	2.27276	0.33140
6.043300	1.99512	0.33015	7.15400	2.33500	0.32639
5.95321	1.95343	0.32813	6.09057	2.08860	0.34292

$\bar{x}$ = 0.32899 $\bar{x}$ = 0.32645
s = 0.00698 s = 0.01313

$p = > 0,7$

Keine signifikanten Unterschiede
der Trockenlebergewichte

ELL(f) = Feuchtgewicht des entnommenen Leberlappens
ELL(t) = Trockengewicht des entnommenen Leberlappens
RLL(f) = Feuchtgewicht der regenerierten Leber
RLL(t) = Trockengewicht der regenerierten Leber.

4. Diskussion

Die aussergewöhnlich grosse Regenerationsfähigkeit der Leber bei Säugetieren konnte anhand partieller Hepatektomie nachgewiesen werden.
Zwei Phasen sind dabei zu unterscheiden. Während der ersten Phase, die entsprechend der entommenen Lebergewebemenge zwischen 9 und 20 Stunden andauert (Karon 1974), steht die Zellhypertrophie im Vordergrund. Entsprechend besteht eine Diskrepanz zwischen der DNS-Synthese als Parameter der Mitose und der Lebergrössenzunahme zugunsten der Letzteren (Fabrikant 1967,1969, James 1966). Bestätigt wird diese Prädominanz der Zellhypertrophie durch Beobachtungen, dass unter Azathioprintherapie eine Zunahme der Lebergrösse und des Lebergewichts ohne gleichzeitigen DNS-Anstieg bei teilresezierter Leber auftrat (Gonzales 1970).
Der Phase der Zellhypertrophie schliesst sich die der Zellhyperplasie mit deutlicher Verschiebung des Verhältnisses DNS-Synthese zu Lebervergrösserung zu Gunsten der Ersteren an. Der Gipfel der DNS-Synthese liegt dabei je nach Grösse des resezierten Gewebes zwischen 21 - 23 Stunden bei der 70%igen Hepatektomie und 10 - 15 Stunden bei 85%iger Teilresektion (Sigel 1965).

Der Mechanismus, der die Leberregeneration auslöst, steuert und schliesslich beendet, ist nich sicher bekannt. Zellhypertrophie und -hyperplasie spielen sich nicht nur an der Schnittfläche, sondern in der gesamten Restleber ab, (Starzl 1965), ein Vorgang, der an einen Zusammenhang der Regeneration mit der Blutversorgung hinweist.
Die Vorstellung, dass hämodynamische Faktoren die Leberregeneration fundamental beeinflussen (Clarke 1968, Mizomoto 1970, Thompson 1965, Weinbren 1955), d.h. dass die Blutquantität der wesentliche Faktor der Leberregeneration sei, liess sich jedoch nicht aufrechterhalten (Lee 1968).
Hingegen ist die Blutqualität von wesentlicher Bedeutung. Auf dem Boden verschiedener Untersuchungsergebnisse (Bucher 1969, Corry 1969, Maki 1973, Child 1953, Price 1971, Starzl 1973) wird ein

"hepatic portal blood factor" (HPBF)

als regenerationssteuernder Faktor angenommen, dessen Bildungsstätte im Splanchnicusbereich (Starzl 1973) und speziell im Pankreas angenommen wir (Sgro 1973, Broelsch 1974, Bucher 1975). Insulin und Glucagon (Starzl 1973, Bucher 1975) scheiden als Faktor wahrscheinlich aus, während Pankreasextrakt regenerationsfördernd wirkt (Lee 1975). Nach Pankreatomie und 70%iger Hepatektomie wird nach 48 Stunden keine Regeneration beobachtet (Lee 1975) Versuche, Antikörper gegen HPBF nachzuweisen, waren bisher nicht erfolgreich (Hyde 1966). Nach 70%iger Hepatektomie liess sich eine schnellere Regeneration als nach 50%iger Hepatektomie nachweisen (Islami 1959). Der Zeitraum für eine fast vollständige Leberregeneration nach 70%iger Hepatektomie liegt im Durchschnitt bei 10 Tagen (Glinos 1958), das zu diesem Zeitpunkt erreichte Lebergewicht hatte das zuvor bestehende Lebergewicht zu 98% wieder erreicht. Andere Autoren geben Zeiträume zwischen 10 und 15 Tagen bei verschieden grossen Teilresektionen an (Bruess 1936, Edwards 1964, Harkness 1957).

Im Vergleich zu Ergebnissen anderer Autoren war die Regenerationsgeschwindigkeit der nicht mit Antigenen vorbehandelten Tiere meiner Kontrollgruppe verlangsamt. Nach 3 Wochen waren 90% des präoperativen Lebergewichts erreicht.

Die mit synogenen Antigenen vorbehandelten Ratten wiesen in der ersten Woche nach Teilresektion eine den Kontrolltieren entsprechende Leber-Regenerationsgeschwindigkeit auf. In der zweiten und dritten Woche beobachteten wir eine Verminderung der Regeneration, die entweder auf unspezifische entzündliche Veränderungen, wie sie nach Gabe synogener Antigene beobachtet werden (Hopf 1975) oder auf Autoimmunmechanismen analog den Vorgängen bei der CAH (Meyer zum Büschenfelde 1976) zurückgeführt werden könnten. Eine Beschleunigung der Leberregeneration nach Vorbehandlung mit allogenen Antigenen über den Enhancementmechanismus erreichten wir nicht.

Die Verhältnisse der Lebergewichte vor und nach Teilresektion als Index der Leberregeneration waren nach ein und zwei Wochen bei den mit allogenen Antigenen vorbehandelten Ratten und der Kontrollgruppe fast identisch. Wir haben daher auf die Untersuchungsergebnisse nach 3 Wochen verzichtet.

5. Zusammenfassung.

Autoimmunmechanismen spielen bei der Pathogenese der HB_SAG-negativen CAH eine wesentliche Rolle.
Während Antigen-Antikörperreaktionen gegenüber synogenem Lebermaterial bei der chronisch aggressiven Hepatitis zu Gewebsdestruktion mit self-perpetuation führen, lassen sich durch Vorbehandlung der Empfänger mit allogenen Antigenen über einen Enhancement-Mechanismus signifikante Transplantatsüberlebenszeigen erreichen.
Dieser Arbeit lag die Frage zugrunde, wie sich die Regeneration von Rattenlebern unter Vorbehandlung mit synogenen und allogenen Antigenen vorhält.
Hierzu habe ich an 103 SD-(Sprague-Dawley)Ratten eine 70%ige Leberteilresektion durchgeführt. Anschliessend wurden 30 Tiere mit synogenen Antigenen in Form von Milzextrakten von SD-Ratten und 28 Tiere mit allogenen Antigenen in Form von Milzextrakten von Lewis-Ratten behandelt. 45 Tiere dienten als Kontrollgruppe.
Anhand der nach 1, 2 und 3 Wochen durchgeführten Bestimmung des Gewichts der Restlebern haben wir die Regenerationsgeschwindigkeit bestimmt.
Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Autoren zeigte die Kontrollgruppe nach 3 Wochen eine verlangsamte Regenerationsgeschwindigkeit von 90%.
Bei der mit synogenen Antigenen vorbehandelten Gruppe beobachteten wir bis zu 1. Woche eine der Kontrollgruppe adäquate Regeneration; in der 2. und 3. Woche eine signifikante Verlangsamung derselben. Diese Regenerationsverlangsamung könnte auf destruierende Autoimmunmechanismen -analog den Vorgängen bei der HB_SAG negativen CAH- zurückgeführt werden.

Die mit allogenen Antigenen vorbehandelten Tiere zeigten nach 2 Wochen keine Steigerung der Regenerationsgeschwindigkeit gegenüber den Kontrolltieren.

Unsere Vorstellung, dass allogene Antigene über einen Enhancementmechanismus zu einer Steigerung der Leberregeneration

führen könnten, hat sich somit nicht bestätigt.

6. Literatur

Amos, D.B.
Cohen, I.
Klein, W.J.
Mechanisms of immunologic enhancement.
Transpl. Proc.2 (1970), 68.

Andersen,S.B.
Metabolism of human gamma globulin; p. 58.
Philadelphia: F.A. Davis 1964

Arnold
Hopf U.
Meyer zum Büschenfelde K.H.
Immunologische Diagnostik chronischer Lebererkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), 403.

Arnoux, M.
Pichlmayr,R.
Bockhorn,H.
Die Veränderung der allogenen Immunantwort des Schweines durch ein allogenes Lebertransplantat.
Langenbecks Arch.Chir.,Suppl Chir.Forum 1977, 225.

Bacon, P.A.
Berry,H.
Brown,K.
Cell-mediated immune reactivity in liver disease.
Gut 13 (1972), 427.

Brent,L.
Kilshav, P.J.
Prolongation of skin allograft survival with spleen extracts and antilymphozytic serum.
Nature 227 (1970), 898.

Broelsch, C.E.
Lee, S.
Chart, R.S.
et al.
Regeneration of liver isografts transplanted in continuity with splanchnic organs.
Surg.Forum 25 (1974), 394.

Brues, A.M.
Drury D.R.
Brues M.C.A.
Quantitative Study of Cell Growth in Regenerating Liver.Arch.Pathol 22 (1936), 658.

Bucher N.L.R.
Schrock, T.R.
Moolten, F.L.
An Experimental View of Hepatic Regeneration. Johns Hopkins Med.J. 125(1969), 250.

Bucher, N.L.R.
Swaffield, M.N.
Regulation of hepatic regeneration in rats by synergistic aktion of insulin and glucagon. Proc.Natl.Acad.Sci. 72(1975), 1157.

Burnet, F.M.
Körpereigene und körperfremde Substanzen bei Immunprozessen. Thieme, Stuttgart 1973.

Casey, A.E.
Specificity of enhancing materials from mammalian tumors. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.31 (1934), 663.

Child, C.G.
Barr,D.
Holswade, G.R.
Harrison,C.S.
Liver regeneration following portacaval transposition in dogs. Ann.Surg.138 (1953), 600.

Clarke, A.M.
Thomson R.Y.
Frankel,G.J.
Vascular Factors in liver Regeneration. Surg.Gynec.Obstet. 106 (1968), 308.

Cohen,S.
Otha, G.
Singer, E.J.
Popper,H.
Immunocytochemical study of gamma-globulin in liver in hepatitis an postnecrotic cirrhosis.
J.exp.Med.111 (1960), 285.

Corry, R.J.
Chaves-Peon,F.
Miyakuni,T.
Auxiliary partial liver transplantation in the dogs.
Arch.Surg. 98 (1969), 799.

Cruse, J.M.
Facilitation of macrophage mediated destruction of allogenic fibrosaroma cells by tumor enhancing IgG_2 in vitro.
Transplant.Proc. 5 (1973), 961.

Diederichsen,H.
Hetero-antibody against bile canaliculi in patients with chronic,clinically active hepatitis.
Acta med.scand.186 (1969), 299.

Edwards, J.L.
Koch, A.
Parenchymal and littoral cell proliferation during liver regeneration.
Lab.Invest.13 (1964), 32.

Fabre, J.W.
Morris, P.J.
The effect of donor strain blood pretreatment on renal allograft rejection in rats.
Transplantation 14 (1972), 608.

Fabrikant, J.I.
Kinetic analysis of hepatic regeneration.
Growth, 31 (1967), 311.

Fabrikant,J.I. Studies on cell population kinetics in the regenerating liver. Natl.Cancer Inst.Monogr.30 (1969), 169.

Gleichmann, E. Deicher Differenzierung der Hypergammaglobulinämie bei entzündlichen Lebererkrankungen. Klin.Wschr. 45 (1967), 684.

Glinos, A.D. The Mechanism of Liver Growth and Regeneration, in W.D.McElroy and B.Glass (edt.) , Chemical Basis of Development, Baltimore, Johns Hopkins,Press.1958,p.813.

Gonzalez, E.M. Krejczy,K. Malt, R.A. Modification of nucleic acid synthesis in regenerating liver by azathioprine. Surg.68 (1970), 254.

Good, R.A. Page,A.R. Fatal complications of virus hepatitits with agammaglobulinemia. Amer.J.Med.29 (1960), 804.

Good, R.A. Kelly,W.D. Rötstein,J. Varco,R.L. Immunological deficiency disease: agammaglobulinemia, hypogammaglobulinemix.Hodgkin's disease and sarcoidosis. In.Kallos,P.Wakman,B.H.(Eds.) Progress in Allergy,Vol.6, p.187. Basel:Karger 1962

Halasz, N.A.
Orloff,N.J.
Hirose,F.
Increased survival of renal homografts in dogs after injection of graft donor blood.
Transplantation 2 (1964), 453.

Harknes,R.D.
Regeneration of liver.
Brit.M.Bull.13 (1857), 87.

Hellström,K.E.
Hellström,I.
Cellular immunity against tumor antigens.
Adv.Cancer Res. 12 (1969), 167.

Hellström,I.
Evans, C.A.
Hellström, K.E.
Cellular immunity and its serum mediated inhibition in shope-virus inducted rabbit papillomas.
Int.J.Cancer 4 (1969), 601.

Hellström, I.
Hellström, K.E.
Sjögren, H.O.
Serum mediated inhibition of cellular immunity to methylcholanthrene-induced murine sarcomas.
Cell.Immunol. 1 (1970 a), 18.

Hellström, I.
Hellström, K.E.
Bill, A.H.
Pierce, G.E.
Yang, J.P.S.
Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells.
Int.J.Cancer 6 (1970 b), 172.

Hellström, I.
Hellström, K.E.
Cell mediated immunity and blocking antibodies to renal allografts.
Transplant.Proc. 4 (1972 a), 369.

Hobbs, J.R.
Serum proteins in liver disease.
Proc.roy.Soc.Med. 60 (1967), 1250.

Hoensch, H.
Panzytopenien bei der CAH.
In: Chron.Hepatitis-Cirrhosen.
7.Lebertagung der Sozialmed.,
Bad Mergentheim,
Thieme, Stuttgart 1974.

Hopf, U.
Meyer zum Buschenfelde,K.H.
Freudenberg J.
Liver specific antigens of different species. II.Location of a membrane antigen at cell surfaces of isolated hepatocytes.
Clin.esp.Immunol.16 (1974), 117.

Hopf, U.
Arnold, W.
Meyer zum Büschenfelde,K.H.
Kordbarlag, E.
Untersuchungen zur Hepatitis-B-Antigen-Fixation an peripheren Lymphozyten und isolierten Hepatozyten bei Patienten mit entzündlichen Lebererkrankungen.
Klin.Wschr. 53 (1975), 231.

Hunter, F.M.
Sparks, R.D.
Salzman, R.T.
Autoagglutinins in hepatic disease.
Gastroenterology 39 (1960), 394.

Hyde, T.A.
Hipkin, L.J.
Davis, J.C.
Failure of the antibody method to demonstrate a circulating hormonal factor after partial hepatectomy.
Nature 209 (1966), 1034.

Islami, A.H.
Pack, G.T.
Hubbard, J.C.
The Humoral Factor in Regeneration of the Liver in Parabiotic Rats.
Surg.Gynecol.Obstet.108 (1959), 549.

James, J.
Chopman, M.
Delegaauw, P.
The Nuclear pattern of the parenchymal cells of the liver after partile hepatectomy.
Exp.Cell Res. 42 (1966), 375.

Kaliss, N.
Hoecker, G.F.
Effect of cortisone on isohemagglutinin production in mice.
Transplant.Bull. 1 (1953), 149.

Karón, H.
Biological Problema in Liver Regeneration.
Acta Hepato-Gastroenterol 21 (1974), 403.

Kössling, F.K.
Meyer zum Büschenfelde, K.H.
Zur Induktion einer aktiven chronischen Hepätitis durch heterologe Leberproteine.
Virchow Arch.Abt.A.345 (1968), 365.

Kössling, F.K.
Untersuchungen über die immunbiologische Bedeutung löslicher Leberproteine.
Verh.dtsch.Ges.-nn.Med.1968, 529 - 533.

Kössling, F.K.
Pohl, M.
Zur formalen Pathogenese der chronisch aggressiven Hepatitis (Untersuchungen an Semidünnschnitten).
Verh.dtsch.Ges.Path. 54 (1970), 656.

Kosoka, K.
Otha, Y.
Follicular hepatitis as an entity of chronic hepatitis related to autoimmune disease.
T.Gastro-ent. 10 b (1967), 291.

Lee, S.
Edington, T.S.
Orloff, M.J.
The role of afferent blood supply in regeneration of liver Isografts in rats.
Surg.Forum 19 (1968), 360.

Lee, S.
Keiter, J.E.
Rosen, H.
Influence of blood supply on regeneration of liver transplantas.
Surg.Forum 20 (1969), 369.

Lee, S.
Broelsch, Ch.E.
Flammant, Y.M.
Chandler, J.G.
Grane Charters, A.
Orloff, M.J.
Liver regeneration after portacaval transportation in rats.
Surg. 77 (1975), 144 - 149.

Lie, T.S.
Ebata, H.
Böhmer
Nakano, H.
Schmidt, R.
Aktives Enhancement der Rattennierenallotransplantate.
Z.Immun.-Forsch.147 (1974), 175.

Lie, T.S.
Nakano, H.
Bumanowski, W.
Rommelsheim K.
Active anhancement of canine liver allografts-effect of pretreatment with prednisolone and donor-specific antigen.
Surg. 80 (1976), 565.

Lucas, Z.J.
Enomoto, K.
Immunological enhancement of renal allografts in the rat. III.Role of the spleen.
Transplantation 15 (1973), 8.

McKearn, T.J.
Fitch, F.W.
Stuart, F.P.
Inhibiton of reactivity to transplantation antigens by antibody against alloantibody. Fed.Proc. 32 (1973), 971.

Maki, T.
Blackburn, G.L.
Slapak, M.
A life supporting heterotopic autotransplant of the canine liver without portal blood. Surg.Gynecol.Obstet. 136 (1973), 951.

Meyer zum Büschenfelde,K.H.
Schrank, Ch.
Untersuchungen zur Frage organspezifischer Antigene der Leber. Klin.Wschr. 44 (1966), 654.

Meyer zum Büschenfelde,K.H.
Klinische Untersuchungen zur immunologischen Spezifität des Leberparenchyms. Arch.klin.Med. 215 (1968), 107.

Meyer zum Büschenfelde,K.H.
Immunpathogenese chronisch entzündlicher Lebererkrankungen. Ergebn.Inn.Med.Kinderheilk. 32 (1972), 31.

Meyer zum Büschenfelde,K.H.
Hopf, U.
Studies on the pathogenesis of experimental chronic active hepatitis in rabbits.
I. Induction of the disease and protective effect of allogeneic liver specific proteins.
Brit.J.exp.Path.55 (1974), 498.

Meyer zum Büschenfelde,K.H.
Arnold, W.
Immunologie der Leber.
In:Vorlaender K.O.
(Hrsg):Praxis der klinischen
Immunologie.
(Thieme Stuttgart 1976).

Miller, J.
Smith, M.G.M.
Mitchell, C.G.
Reed, W.D.
Eddleston, A.L.W.
Williams, R.
Cell mediated immunity to a
human liver spezific antigen
in patients with active chronic
hepatitis and primary billiary
cirrhosis.
Lancet 1972/II, 296.

Mizumoto, R.
Wexler, M.
Slapak, M.
The effect of hepatic artery
inflow on regeneration, hyper-
trophy, and portal pressure
of the liver following
50 % hepatectomy in the dogs.
Br.J.Surg. 57 (1970), 513.

Möller, G.
Studies of the mechanism of
immunological enthancement
of tumor homografts.
I.Specifity of immunological
enhancement.
J.Nat.Canc.Inst. 30 (1963), 1153.

Myburgh, J.A.
Smith, J.A.
Hepatic allotransplantation
in the baboon.-Further studies
with the post-transplantant
administration of donor bone
marrow and a soluble donor spe-
cific antigen.
Transplantation 14 (1972), 191.

Myburgh, J.A.
Smith, J.A.
Passive and active enhancement in baboon liver allografts. Transplantation 14 (1972), 227.

Popper, H.
Paronetto, F.
Schaffner, F.
Immunprocesses in the pathogenesis of liver disease. Ann.N.Y.Acad.Sci. 124 (1965), 781.

Popper, H.
Orr, W.
Current concepts in cirrhosis. Scand.J.Gastroent. 6 (1970), 203.

Popper, H.
Schaffner, F.
Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. Progr.Liver Dis. 3 (1970), 336.

Price, J.B. Jr.
Takeshige, K.
Parsa, M.
Voorhees, Jr.A.B.
Characteristics of animals maintained without splanchnic portal organs. Surg. 70 §1971), 768.

Rabellino, E.
Colon, S.
Grey, H.M.
Unanue, E.R.
Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. I.Distribution and quantitation. J.Esp.Med. 133 (1971), 156.

Ramseier, H.
Lindemann, J.
Cellular receptors.Effect of anti-alloantiserum on the recognition of transplantation antigens. J.Exp.Med. 134 (1971), 1083.

Rowley, D.A.
Fitch, F.W.
Axelrad, M.A.
Pierce, C.W.
The immune response suppressed by specific antibody. Immunology 16 (1969 a), 549.

Rowley, D.A.
Fitch, F.W.
Saitoth, T.
Stuart, F.P.
Specific suppression of cell-mediated immune responses.
Transplant.Proc. 1 (1969 b),580.

Schlaak, M.
Zur Frage der PHA-induzierten Lymphozytentransformation bei entzündlichen Lebererkrankungen.
In:Leukozytenkulturen, hrsg.von G.Brittinger, H.J.Roggenbach.
Schattauer, Stuttgart 1971.

Schumacher, K.
Koch, W.
Nachweis zirkulierender Auto-Antikörper bei chronisch progressiver Hepatitis.
Klin.Wschr. 46 (1968), 925.

Schumacher, K.
Isolierung und Charakterisierung anti-zytoplasmatischer Antikörper bei chronisch progressiver Hepatitis.
Klin.Wschr. 47 (1969), 960.

Schumacher, K.
Immunpathologie der chronischen Hepatitis. In:Gastroenterologie und Stoffwechsel. Hrsg.H.Bartelheimer, H.A.Kühn,V.Becker, F.Stelzner.
Thieme, Stuttgart, 1975.

Sgro, J.C.
Charters, A.C.
Chandler, J.G.
Site of origin of the hepato trophic portal blood factor involved in liver regeneration.
Surg.Forum 24 (1973), 377.

Sigel, B.
Que, M.Y.
Measurement of local hepatic circulation; a technique using tissue clearance of radioactive sodium (Na^{22}).
Arch.Surg. 90 (1965), 202.

Sigel, B.
Baldia, LB.
Menduke, H.
Feigl, P.
Independence of hyperplastic and hypertrophic responses in liver regeneration.
Surg.Gynecol.Obstet. 125 (1967), 95.

Smith, M.
Williams, R.
Immunology of the liver.
Heinemann, London 1971.

Snell, G.D.
I. Natl. Cancer Inst.13 (1952) 719.

Sodomann, C.D.
Schmidt, M.
Havemann, K.
In-vitro-Untersuchungen über den Einfluss des Migrations-inhibitionsfactors (MIF) von Lymphocyten auf periphere Blut-monocyten und Granulocyten beim Menschen.
Verh.dtsch.Ges.-nn.Med. 77 (1971), 384.

Soeborg, M.
Bendixen
Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity.
Acta med.scand- 181 (1967), 247.

Starzl, T.E.
Marchioro, T.L.
Porter, K.A.
Taylor, P.D.
Faris, T.D.
Herrmann, T.J.
Hlad, C.J.
Waddell, R.R.

Factors determining short-and long-term survival after othotopie liver homotransplantation in the dog.
Surgery 58 (165), 131.

Starzl, T.E.
Kaupp, jr., H.A.
Brock, D.R.
Linman, J.T.
Moss, W.T.

Studies on the Rejection of the Transplanted Homologous Dog Liver.
Surg.Gynec.Obstet.112 (1961), 135.

Starzl, T.E.
Francavilla, A.
Halgrimson, C.G.

The origin, hormonal nature, and action of hepatrophic substances in portal venous blood.
Surg.Gynecol. Obstet. 137 (1973), 179.

Steffen, ...

Autoimmunisierung, Autoallergie und Autoimmunaggression
In: Vorlaender, K.O.(Hrsg.) Praxis der Klinischen Immunologie. Thieme, Stuttgart.

Stuart, F.P.
Saitoh, T.
Fitch, F.W.

Rejection of renal allografts: Specific immunologic suppression.
Science (New York) 160 (1968) 1463.

Thompson, R.Y.
Clarke, A.M.

Role of portal blood supply in liver regeneration
Nature, Lond. 208 (1965), 392.

Tomasi, jr. T.B.
Tisdale, W.
Serum gammaglobulins in acute and chronic liver dieseases. Nature (Lond.) 201 (1964), 834.

Uhr, J.W.
Möller, G.
Regulattory effect of antibody on the immune response. Adv.Immunol. 8 (1968), 801.

Weinbren, K.
The portal blood supply and regeneration of the liver. Br.J,Exp.Pathol 36 (1955), 583.

Wilson, R.E.
Active enhancement of renal allografts in dog and rat by subcellular antigen. Transplantation Proc. 4 (1971), 513.

Witebsky, E.
Rose, N.R.
Terplan, K.
Paine, J.R.
Egan, R.W.
Chronic thyreoiditis and autoimmunitation. J.Amer.med.Ass. 164 (1957), 1439.

Zimmermann, C.E.
Active enhancement of renal allografts. Transplant.Proc. 3 (1971), 701.

L e b e n s l a u f .

Personalien:	Name:	D o r n, Hasso, Wolfgang
	Geb.Dat.:	20.Oktober 1944
	Geb.Ort :	Viechtach/Bayr.Wald
	Ehefrau :	Dorn, Birgit geb. Mand
	Eheschliessung:	5.April 1974 in Bonn
	Eltern:	Dorn,Dr.med., Hasso
		Dorn,Elli, geb. Selle
	Wohnort :	Hilzingen-Binningen(Hegau)7701
		Am Berg 12.

Bildungsgang:	4 Jahre	Volksschule Geestenseth Krs. Wesermünde
	11 Jahre	Gymnasium Bremerhaven (Wilhelm Raabe G.)
	Abitur	1.März 1966
	1 1/2 Jahre	Studium d. Naturwissenschaft in Kiel
	6 Jahre	Studium der Medizin in Bonn

Medizinisches Staatsexamen
am 15.Februar 1974 mit dem Urteil "gut" bestanden.

Praxis:

Als Medizinal-Assistent:

01.05.74-30.09.74	Intensivstation Universität Bonn
01.10.74-30.04.75	Evang.Krankenhaus, Schwerte, Innere Abteilung

Approbation als Arzt: 6.August 1975.

Als Assistenzarzt:

01.05.75-30.05.76	Evang.Krankenhaus, Schwerte. Innere Abteilung
Ab 1. Juni 1976	Krankenhaus Singen(Htwl.), Innere Abteilung.